

Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité Berlin.
Direktor: Professor Dr. Siebeck.

Beitrag zur Kasuistik der Agranulocytose.

(Symptomatische Agranulocytose bei
generalisierter Tuberkulose.)

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von
Walter Brenner
aus Heidelberg.
25. III. 1936

Buchdruckerei Karl Roll, Dreikronenstraße 1
Würzburg 1934

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.

Dekan: *Professor Dr. Magnus.*

Referent: *Professor Dr. Petow.*

Korreferent: *Professor Dr. Siebeck.*

Da es bereits in mehreren Arbeiten geschehen ist, möchte ich hier darauf verzichten, ausführlich auf die Geschichte des Krankheitsbildes einzugehen, das Werner Schultz im Jahre 1922 als solches aufgestellt hat und für das er den Namen Agranulocytose vorschlug. Dieser hat sich in der Literatur durchgesetzt trotz Beanstandung, er sei nicht eindeutig gebildet, da man darunter eine Vermehrung der Agranulocyten verstehen könnte, und trotz zahlreicher anderweitiger Vorschläge, unter denen ich nur die Bezeichnungen Angina agranulocytotica (U. Friedemann) und maligne Neutropenie (Schilling) als die bekanntesten anführen möchte.

Das Krankheitsbild stellt sich heute, nachdem eine sehr große Anzahl von Fällen bekannt geworden ist, als im wesentlichen ein mehr oder weniger vollständiges Versagen des Granulocytensystems dar, sei es, daß nur eine Blockade der Ausschwemmung aus dem Knochenmark, sei es, daß eine Schädigung der Leukopoese im Knochenmark vorliegt. Im ersteren Sinne werden Fälle gedeutet, die mit erhaltener Leukopoese im Knochenmark einhergehen, oder solche Fälle, bei denen sich auf energische Reize hin auf das Knochenmark — es sei nur an den Terpentinsabszeß von Bock und Wiede erinnert — nicht nur ein normales weißes Blutbild, sondern sogar eine starke Leukocytose auf Grund einer starken Vermehrung der neutrophilen Leukocyten einstellt. Die große Mehrzahl der Sektionsbefunde allerdings weist auf eine direkte Schädigung des Knochenmarks hin. Zikowsky glaubt, daß zunächst nur eine Störung der Ausschwemmung der Granulocyten in das zirkulierende Blut angenommen werden müsse, die erst bei längerem Bestehen zu einer Schädigung des Knochenmarks selbst führt.

Das Fehlen bzw. der Mangel an granulierten Elementen im fließenden Blut, die man als Träger hypothetischer hormonartiger Abwehrstoffe betrachtet, bedingt eine schwere Insuffizienz der Abwehrleistung des Organismus. Nach Ansicht der meisten Autoren als Folgeerscheinungen dieser Insuffizienz treten Nekrosen an Haut und Schleinhäuten auf; ja sogar an inneren Organen, z. B. der Milz oder Leber, sind solche beobachtet. Diese Nekrosen weisen meist sehr reichliche Ansammlungen von Bakterien und charakteristischerweise keine oder nur ganz geringfügige zelluläre Abwehr in ihrer Umgebung auf. Infekte verlaufen in der Regel plötzlich auftretend unter sehr hohem Fieber, was einen akuten Beginn der Erkrankung vortäuscht, und führen oft in kürzester Zeit zu einer schweren tödlichen Sepsis. In vielen Fällen treten rasch zum Tod führende hämorrhagische Bronchopneumonien auf. Allerdings wurden auch spontane sowie mehr oder weniger sicher auf therapeutische Maßnahmen zurückzuführende Heilungen beobachtet, auch rezidivierende und chronisch verlaufende Fälle sind mehrfach be-

schrieben. Nach Zusammenstellungen von Werner Schultz sind folgende symptomatische Einzelheiten beobachtet:

Wiederholt Herpes nasalis und labialis;

Mandelentzündungen, die alle Übergänge von der einfachen lakunären Angina bis zur gangränösen betreffen; auch Paratonsillitis kommt vor;

Gingivitis bemerkenswert häufig. (Moore und Wieder, Leon, Harold P. Hill.)

Nekrotisierende Conjunktivitis und Lidödem (Schultz u. Jacobowitz); hämorrhagische Pneumonien gegen das tödliche Ende zu;

doppelseitige Lungengangrän (C. Hirsch);

Leber beteiligt: Ikterus; Herdnekrosen; mäßige Verfettung der Leberzellen, subakute, schubweis verlaufende Leberatrophie (R. Schäfer), Lebercirrhose (Schultz u. Jacobowitz), Cholecystitis (Edith Peritz), Intestinalulcera, die mit Diarrhöen einhergehen, Oesophagus: Soor (W. Koch);

äußere Haut: Bläschen (Elkeles), juckender Hautausschlag (Lawrence, K. Gundrum), Blasen mit Streptokokken (Zikowski), Lymphangitis oder erysipelähnliche Hautröten an den Extremitäten, papilläres Exanthem (Schultz u. Jacobowitz).

Keines dieser Symptome ist konstant. Sie können insgesamt fehlen, wie wiederholt beobachtet wurde, oder in allen möglichen Kombinationen teilweise auftreten.

Einige Autoren halten die Angina für den Ausgangspunkt der Erkrankung und sind der Ansicht, daß die Eigenart und Virulenz der Erreger eine Knochenmarksdepression herbeiführt, die zu dem Bild der Agranulocytose führt.

Das Alter und das Geschlecht spielen offenbar keine hervorragende Rolle. Wohl ist diese Erkrankung häufiger bei Frauen zur Beobachtung gekommen, und man wird den Gedanken nicht aus dem Auge verlieren dürfen, daß vielleicht doch sexuell hormonelle Gegebenheiten bei der Frau eine agranulocytotische Erkrankung irgendwie begünstigen könnte.

Es hat die Tatsache, daß eine nicht geringe Anzahl von Fällen sich auf bestimmte bekannte Ursachen zurückführen ließ, zu einer Einteilung der Agranulocytosefälle in einmal „reine“ Fälle, deren Aetiologie unbekannt ist, und die für eine aetiologisch selbständige Gruppe gehalten wird, und in „symptomatische“ Agranulocytosen geführt, denen bekannte infektiöse oder toxische Einwirkungen zugrundeliegen.

Werner Schultz hält daran fest, daß nur Krankheitsbilder mit isoliertem Granulocytendefekt, d. h. vor allem ohne Beteiligung der Erythropoese und Veränderung der Thrombocytenzahl und damit ohne hämorrhagische Diathese, als Agranulocytosen bezeichnet werden dürften. Es bestehen aber neben diesem Krankheitsbild, wie es Werner Schultz begrenzt, eine Reihe von agranulocytotischen oder granulopenischen Krankheitsbildern — es handelt sich meist um „symptomatische“ Agranulocytosen — die durch Mitbeteiligung

eines oder mehrerer anderer Blutbildungssysteme Übergänge zur Panmyelophthise Frank's darstellen, wobei sämtliches Knochenmarkssysteme in Mitleidenschaft gezogen sind, und sogar solche, die sich darüber hinaus noch durch Mitbeteiligung des lymphatischen Apparates auszeichnen. Es stellt sich diese Mitbeteiligung in regelloser Kombination der verschiedenen Systeme dar. Werner Schultz nennt diese Krankheitsbilder Varianten der Agranulocytose. Aubertin und Lévy bezeichnen sie als „formes associées“. Auf Grund der Tierversuche von Bock und Wiede, die das Ergebnis hatten, daß kein bekanntes zentral angreifendes Blutgift regelmäßig eine bestimmte Form der Haematotoxikosen erzeugt, sondern daß in verschiedensten Kombinationen oder isoliert bald dieses, bald jenes System des Knochenmarks ergriffen wird, sowie auf Grund eines meiner hier zu beschreibenden Fälle, bei dem sich zu einem allerdings von vornherein durch das Bestehen einer hämorrhagischen Diathese variierten agranulocytotischen Krankheitsbild erst im weiteren Verlauf der Krankheit eine Anämie hinzu entwickelt, möchte ich mich der Ansicht von Naegeli, Schilling und anderen Autoren anschließen, die in der Mitbeteiligung anderer Blutbildungssysteme bei der Agranulocytose „nur besondere Reaktionsformen, nicht im Wesen von der Agranulocytose verschiedene Krankheiten erblicken“ (Vonkennel). Vonkennel führt die Verschiedenartigkeit der Reaktionsweise auf Stärke und Dauer der Einwirkung der Toxine zurück, Werner Schultz dagegen scheint hierin der individuellen Konstitution eine größere Bedeutung einzuräumen. Auch an eine momentane konditionelle besondere Reaktionslage des Organismus wird man denken müssen.

Zweifelloos ist man berechtigt, wenigstens in einigen Fällen von einer konstitutionellen Schwäche des Knochenmarks auf erblicher Grundlage zu sprechen, wenn Doxiades von zwei Schwestern berichtet, von denen die eine starke, wellenförmig auftretende Leukopenie mit zeitweise fast völligem Schwund der Granulocyten aufweist, während bei der anderen deutliche Leukopenie nachgewiesen wird. Auch Wolff (zit. nach Vonkennel) berichtet von Geschwistern, worunter der Bruder auf denselben anginösen Infekt hin mit einer Agranulocytose, die Schwester mit einer akuten myeloblastischen Leukämie reagiert. Dasselbe ergibt sich auch aus Fällen von Aubertin, Blancstein und Lehmann sowie von Straßer.

Im übrigen ist man mehr oder minder darauf angewiesen, eine erworbene dauernde oder zeitweilige Disposition anzunehmen, so sieht Hartwich z. B. in Leberveränderungen ein dispositionelles Moment. Vor allem schreibt Kämmerer wiederholten gleichartigen Infekten eine disponierende Wirkung zu, die man sich als eine Sensibilisierung des Organismus vorstellen muß, der dann auf einen weiteren Reiz schockartig mit einem „Ausschlag des Blutbildes nach der Minusseite“ reagiert. (Vonkennel.)

Erwähnt wurde schon, daß einerseits bekannte wohl definierte Krankheitszustände, andererseits bekannte Gifte eine Agranulocytose

hervorrufen können. Als solche zu Agranulocytose führende Krankheitszustände werden von Werner Schultz die Lymphogranulomatose, Grippe, Diphtherie, ja sogar normale Schwangerschaft, Impfmalaria und Typhusschutzimpfungen (Dinold) sowie Zahnextraktionen genannt. Bei der häufigen Lokalisation der auf der Agranulocytose beruhenden entzündlichen und nekrotisierenden Prozesse gerade an der Mundschleimhaut und dem Zahnfleisch wird man mit der Annahme der Zahnextraktionen als ätiologischen Faktor der Agranulocytose trotz mehrfacher Hinweise darauf in der Literatur sehr vorsichtig sein müssen.

Giftwirkungen wurden besonders häufig im Verlauf antiluischer Behandlungen beobachtet. Als in Frage kommende Gifte werden von Werner Schulz folgende aufgezählt:

Neosalvarsan, Neosalvarsan in Kombination mit Quecksilber oder Bismogenol, Spirocid, Silbersalvarsan, Rhodarsan, Acetylarsan, Mesurol, Sanocrysin (Crysalbin), Solganal, Bismogenol. Außer diesen Giften werden Röntgenstrahlen, Thorium X, Radium (Bock und Wiede) als Agranulocytose auslösende Faktoren genannt.

Man muß wohl annehmen, daß in Fällen, wo eine Giftwirkung bekannter viel angewandter Medikamente oder zu Heilzwecken ebenfalls sehr häufig angewandter Strahlen eine Agranulocytose hervorruft, noch eine unbekannte Disposition bzw. Kondition vorliegt.

In dem Fall, den ich als ersten beschreiben will, handelt es sich um eine 57jährige Patientin, die mit einer typischen Tuberkuloseanamnese in die Klinik kommt. Sie war 6 Wochen vor ihrer Aufnahme in das Krankenhaus mit Husten erkrankt, hatte Auswurf und klagte über besonders gegen Morgen auftretende Nachtschweiß. Es kamen Temperaturen hinzu, die tägliche Remissionen zwischen 37—39° aufwiesen.

Wegen tuberkulöser Drüenschwellungen, die an verschiedenen Körperregionen zu verschiedenen Zeiten auftraten — Tuberkelbazillen wurden im Drüsenpunktat nachgewiesen — wurde Pat. seit 2 Jahren mit Röntgenstrahlen behandelt.

Abgesehen von dem schwer pathologischen Blutbild, auf das später genauer eingegangen werden soll, stellt die Untersuchung in der Klinik ein linksseitiges Pleuraexsudat fest, im übrigen zeigt sich nichts Auffälliges, wenn man von geringen Belägen der Zunge und Tonsillen absieht. Die einige Tage später vorgenommene Pleurapunktion fördert 670 ccm eines typischen tuberkulösen Exsudats von hohem spez. Gewicht mit positiver Rivalta'scher Reaktion und mit Lymphocyten im Sediment zutage.

Der Verlauf der Krankheit, soweit in der Klinik beobachtet, war ein hoch fieberhafter und führte in 12 Tagen zum Tode.

In den letzten Tagen bildete sich an der Lippenschleimhaut eine etwa markstückgroße Ulceration mit schmierig belegtem Grund.

Das Blutbild weist eine hochgradige Anämie (um 2,0 Mill.) von sekundärem Typus auf und eine Verminderung der Granulocyten, die mit 33% selbst bei etwas erhöhter Gesamtzahl mit ihrer absoluten Zahl bedeutend unter der Norm zurückbleiben. Dagegen

zeigt sich in einer starken Lymphocytose, daß das lymphatische System noch einer kräftigen Reaktion fähig ist.

Noch mehr als in den reinen Zahlen offenbart sich der hohe Grad der Schädigung der Erythropoese im völligen Fehlen einer gesteigerten Regeneration, wie sie so niedrigen Zahlen entsprechen würde. Es fehlen Polychromasie, basophile Punktierung, Vitalfärbung und Normocyten. Die vorhandene Anisocytose läßt sogar auf eine Degeneration des erythropoetischen Organs schließen. Auch der myeloische Anteil des weißen Blutbildes läßt jedes Zeichen einer Regeneration vermissen, wobei die starke „einfache“ Verschiebung als nicht geglückter Versuch einer solchen anzusprechen sein dürfte. Daß keine Eosinophilen im strömenden Blut zu finden waren, nimmt bei einer so hochgradigen Veränderung des Blutbildes nicht wunder.

Im Verlauf der Krankheit verändert sich das Blutbild stetig in der Richtung eines weiteren Versagens der blutbildenden Apparate. Die Anämie nimmt mit einem Haemoglobinwert von nur 34⁰/₁₀ und einer Erythrozytenzahl von 1,95 Mill. extrem hohe Grade an. Die Zahl der neutrophilen Leukocyten fällt ganz gewaltig, während die Verschiebung bei großen Schwankungen eher die Tendenz zu einer Verstärkung erkennen läßt. Schließlich erlahmt auch der lymphatische Apparat, der anfänglich mit einer starken Lymphocytose reagiert hatte, im Lauf der Erkrankung. Während zwar die relative Zahl der Lymphocyten noch weiterhin ansteigt, fällt bei der enormen Leukopenie, die sich entwickelt, ihre absolute Zahl zu weit unter der Norm liegenden Werten ab.

Eine hämorrhagische Diathese trat nicht auf. Dieses Fehlen der Blutungsneigung hat dieser Fall gemeinsam mit den von Wolf und Aurin im Heft 11 der Med. Welt 1934 beschriebenen Fall von chronischer Agranulocytose. Ich habe sonst in der Literatur über Agranulocytose und Panmyeloptise keine Fälle mit so hochgradiger Schädigung des myeloischen Apparates ohne das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese finden können, Angaben über die Zahl der Blutplättchen fehlen mir leider. Aber erwähneter Fall von Wolf und Aurin zeigt gerade, daß eine Verminderung der Thrombozyten auch ohne hervortretende Blutungsneigung nicht ausgeschlossen ist. Auf Grund der histologischen Untersuchungen des Knochenmarks, bei dem sich Megakaryocyten nur sehr spärlich finden ließen, möchte ich rückschließend eine Verminderung der Thrombozyten annehmen.

Herr Prof. Rössle hatte die Freundlichkeit, mir zu dieser Veröffentlichung den Sektionsbericht zu überlassen. Die Diagnose lautet hier: im ganzen geringfügige miliare Tuberkulose der Lungen, am stärksten der Pleura, mit trockener fibrinöser Pleuritis, geringfügige des Herzbeutels, fragliche der Milz und der Leber, aus chronischer tuberkulöser Lymphadenitis der tracheobronchialen und paratrachealen Lymphknoten mit schwieliger Perilymphadenitis (nach klinischer Angabe vor 2 Jahren Lymphknotenbestrahlung wegen

Schwellung; 4 Wochen vor dem Tode fieberhafte Erkrankung mit langsamem Puls und Leukopenie), weniger alte tuberkulöse Lymphadenitis der gastrischen und paraaortalen Lymphknoten und noch jüngere käsig erweichte Tuberkulose rechtsseitiger iliakaler Lymphknoten, kleinere ältere Tbc-Herde der Lungenspitze; schwere Anthrakose sämtlicher Lymphknoten der Lunge und der paraaortalen Lymphknoten. Allgemeine Anämie. Hämosiderose der Milz und der Leber. Linksseitige Pyelitis, abszedierende hämorrhagische Pyelonephritis, geringe rechtsseitige Pyelitis mit einzelnen pyelonephritischen Herden. Pigmentierter Magendarmkatarrh. Chronisches Lungenemphysem. Hypostase beider Unterlappen. Geringe allgemeine Arteriosklerose. Fettmark des Femur. Lipomatose des Herzens, geringe Hypertrophie der Herzkammerwand. Myomknoten des Uterus, lokale Schleimhauthyperplasie des Endometriums.

Als mikroskopischen Befund des Knochenmarks finde ich notiert: gemischtes Mark, in der Hauptsache aus Myeloblasten und Myelozyten bestehend, wenig reife Leukozyten, spärliche Erythroblasten, nur sehr spärliche Knochenmarksriesenzellen.

Auf Grund der Erfahrungen, die uns die Literatur an die Hand gibt, müßte man in erster Linie der langdauernden Bestrahlung mit Röntgenstrahlen die die blutbildenden Organe so schwer schädigende Wirkung zuschreiben. Denn von den Röntgenstrahlen ist nicht nur bekannt, daß sie Leukopenien hervorrufen können, sondern von mehreren Autoren sind sogar Agranulocytosen auf Bestrahlung hin beobachtet. Trotzdem möchte ich der Bestrahlung im vorliegenden Fall höchstens eine disponierende Wirkung zubilligen, wenn man sie überhaupt hier zur Ätiologie der Erkrankung heranziehen will. Denn obwohl ich in der Literatur über Agranulocytose, soweit sie mir bekannt geworden ist, auf keinen Fall gestoßen bin, der auf einen tuberkulösen Infekt direkt zurückgeführt wird, bin ich in vorliegendem Fall zu der Auffassung gekommen, daß hier tatsächlich nur die tuberkulöse Erkrankung als die der agranulocytotischen Erkrankung zugrundeliegende Noxe in Frage kommen kann. Zu dieser Auffassung führen mich vornehmlich einmal die Tatsache, daß der Ausbruch der Agranulocytose zusammenfällt mit einer plötzlichen starken Ausbreitung der Tuberkulose im Organismus, dann der weitere Umstand, daß aus dem Verlauf der Agranulocytose zu schließen, die das Blut schädigende Noxe bis zum tödlichen Ende fortzuwirken schien, während doch längst die Strahlentherapie abgesetzt war. Wenn man die Drüsentuberkulose als einen fokalen Infekt auffaßt, von dem immer wieder einmal auf die blutbildenden Organe wirksame Gifte ausgehen, so kann man der Vorstellung Kämmerers folgend eine Sensibilisierung des Knochenmarks durch das Gift der Kochschen Bazillen annehmen, die die Voraussetzung dafür ist, daß auf die letzte und besonders starke Überschwemmung des Organismus mit dem Gift das Knochenmark mit einem „negativen allergischen Schock“ antwortet.

Es soll der Vollständigkeit halber nicht unerwähnt bleiben, daß für eine hereditäre konstitutionelle Schwäche die Anamnese keinen Anhaltspunkt gibt. Auch eine Schädigung der blutbildenden Systeme durch häufige banale Infekte läßt sich auf Grund der Anamnese ausschließen.

Ist man der Ansicht, daß der Gewebstod bei der Agranulocytose durch äußere Schädlichkeiten bedingt ist, deren Auswirkung normalerweise durch den Leukozytenapparat besonders durch die Granulozyten vermindert werden, so wird man das Fehlen der Nekrosen in der ersten Zeit darauf zurückführen dürfen, daß die Lymphozyten als Ersatz für die stark verminderten Granulozyten wirksam gewesen sind. Demzufolge konnten die Nekrosen erst zu einem Zeitpunkt auftreten, als auch dieser Apparat versagt hatte.

Wenn man die Tuberkulose als Ursache der agranulocytotischen Erkrankung erkannt hat, so ist der Fall als Haematotoxikose aufzufassen, die nach und nach sämtliche blutbildende Systeme ergriff.

Die Zuteilung des vorliegenden Krankheitsfalles zu den bekannten Krankheitsbildern der Granulopenien stößt auf einige Schwierigkeiten. Über das Krankheitsbild der Agranulocytose hinaus liegt hier eine erhebliche Anämie vor, sowie eine Schädigung des lymphatischen Apparats. Letztere gestattet auch nicht, sie dem Krankheitsbild der Panmyelophthise einzuordnen, abgesehen davon, daß eine hämorrhagische Diathese fehlt. Ich werde also dem Beispiel der Autoren Wolf und Aurin folgend auch meinen Fall zwischen die genannten Krankheitsformen hineinstellen müssen und ihn als Variante einer symptomatischen Agranulocytose mit Anämie und Versagen des lymphatischen Systems bezeichnen müssen.

Der 2. Fall betrifft einen 64 Jahre alten Patienten. Wiederum haben wir an der Anamnese durchaus keinen Anhaltspunkt zur Annahme einer erblichen Anlage, die dieser Krankheit zugrunde liegen könnte. Aus der Vorgeschichte erfahren wir, abgesehen von einer vor 43 Jahren stattgehabten allerdings äußerst heftigen Fischvergiftung, der ich wegen der langen seither verstrichenen Zeit keine Bedeutung für die jetzige Erkrankung zusprechen kann, daß Pat. in den letzten 5 Jahren an Furunkulose im Bereich der Nase und des Mundes litt, und daß er in den letzten 2 Jahren mehrere Anginen durchgemacht hat. Diese beiden anamnestischen Angaben, zumal wenn es sich beide Male um denselben Erreger handeln sollte, ließen sich als sensibilisierende Faktoren auslegen, sodaß man gewissermaßen von einer erworbenen Disposition im Augenblick des Ausbruchs der agranulocytotischen Erkrankung sprechen kann. Nur der Vollständigkeit halber möchte ich die Angabe nicht verschweigen, daß Pat. seit längerer Zeit „unzählige“ Schlafmittel nahm; doch möchte ich ihr keinen großen Wert beilegen, denn meines Wissens ist in der Literatur nirgends ein Hinweis darauf, daß Schlafmittel für die Ätiologie der Agranulocytose in Betracht gezogen werden könnten.

Bemerkenswert dagegen in der Anamnese ist die Aussage, daß die letzte etwa ein Vierteljahr vor der heutigen Erkrankung aufgetretene Angina mit heftigem Zahnbluten verbunden war.

6 Wochen vor Aufnahme in die Klinik stellte sich verstärktes Bluten aus den Zähnen ein. Die Zähne lockerten sich und gleichzeitig damit traten Schmerzen auf, die sich derart verschlimmerten, daß Pat. schließlich nichts mehr zu sich nehmen konnte.

Aus dem Aufnahmebefund gebe ich hier das wichtigste wörtlich wieder:

Zahnfleisch gerötet, geschwollen, blutet sehr leicht auf Druck, zeigt am oberen Rande einen schmierigen, grauweißen, stinkenden Belag. Zähne schlecht, aber durch Kronen und Brücken gut instandgesetzt, Zunge ziemlich trocken, grauweiß belegt. Rachen gerötet, Tonsillen gerötet, leichter Belag. Unterkieferwinkel: Einzelne bis bohngroße entzündliche Drüsen; röntgenologisch: Walnußgroße verkalkte Submaxillardrüsen.

Urin: Ubg. vermehrt, Ub. positiv. Sediment: Einige Leukocyten, vereinzelt hyaline und granuliert Cylinder und Erythrocyten.

Blutbild: 80% Hb. 4,6 Mill. Erythrocyten, 2150 Leukozyten: 3% Jugendliche, 7% Stabkernige, 39% Segmentkernige, 36% Lymphocyten, 15% Monozyten, keine Eosinophilen und Mastzellen. Polychromasie +, basophile Punktierung —. 1 atypische Form.

Thrombozyten 42% o = 193 200. Gerinnungszeit: Beginn 45", Ende 2 $\frac{1}{4}$ '. Blutungszeit 2' 30".

Der in nahezu 7 Wochen zum Tode führende Verlauf der Erkrankung ist am besten aus beigegebenen Kurven (siehe Seite 15) ersichtlich. Er ist nicht von wesentlich hohem Fieber begleitet; erst mit dem Auftreten einer Pneumonie in den letzten 4 Wochen stellen sich etwas höhere Temperaturen ein, die nur selten 39° um weniges überschreiten. Die Zahlen der verschiedenen Blutzellen gebe ich in meiner Kurve in absoluten Werten an, da das Bild m. E. dadurch größere Klarheit erhält, als bei Angabe der relativen Werte, wo die Kurve der Lymphocyten nahezu das Spiegelbild der Granulozyten darstellt und ein absoluter Abfall der Werte sich bisweilen hinter einem relativen Anstieg verbirgt.

Trotz einer Serie von 10 Bestrahlungen der langen Röhrenknochen mit Röntgenstrahlen in den ersten Tagen der Krankenhausbehandlung fallen die Granulozytenwerte zunächst unter starken Schwankungen stetig ab, während die Kurve der Lymphocyten bald steil ansteigt. Während aus der Kurve keine deutliche günstige Wirkung der Bestrahlungen auf das Granulozytensystem zu ersehen ist, erkläre ich mir den Anstieg der Lymphocyten so, daß das lymphatische System noch nicht so schwer von der Schädigung ergriffen ist, sodaß es auf den Reiz der Bestrahlung noch mit einer mäßigen Lymphozytose zu antworten vermag. Damit scheint sich aber auch dieses System erschöpft zu haben, denn es folgt darauf ein wenn auch in großen Schwankungen, wobei zweimal noch normale Werte erreicht werden, sich vollziehender stetiger Abfall der Lym-

phozyten bis zum tödlichen Ende. Von der Anwendung der Pentosenukleotide nach den Angaben von Brugsch und Lausch läßt sich in Übereinstimmung mit einer Reihe von anderen Autoren kein Erfolg erkennen. Dagegen scheint die Verabreichung von Rohleber einen sehr günstigen Einfluß auf das Granulozytensystem auszuüben, was von mehreren Autoren schon beobachtet wurde. Auch das Lymphozytensystem zeigt vorübergehend die Tendenz zu einem steilen Anstieg, erschöpft sich aber sehr rasch, um auf dauernd unternormale Werte zu sinken. In meiner Ansicht, daß es die Lebertherapie ist, die den günstigen Effekt auf das Granulozytensystem hatte, werde ich durch den Umstand bestärkt, daß mit dem Abbrechen dieser Behandlung sofort der bis dahin rapide Anstieg der Granulozytenwerte aufhörte und unter Schwankungen die Werte eine zeitlang auf nahezu gleicher Höhe stehen bleiben, um schließlich sich einem endgültigen sehr raschen Abfall zuzuwenden. Das statt Leber späterhin angewandte Hepatrat läßt keinen Einfluß auf das weiße Blutbild erkennen.

Das rote Blutbild zeigt sich zunächst mit nahezu normalen Werten unbeteiligt. Erst im Verlauf der Krankheit tritt eine stetig zunehmende Anämie von sekundärem Charakter auf, die sich durch die Lebertherapie nicht beeinflussen läßt. Dagegen scheint sie auf das Hepatrat um etwa 5 Tage nachhinkend zu reagieren. Das läßt sich beide Male aus der Kurve leicht ersehen, während der zweitägigen Pause in der Anwendung dieses Mittels ein um 5 Tage verschobener zweitägiger ganz rapider Abfall der Erythrozytenwerte entspricht.

An diesem Fall ist von besonderem Interesse einmal das Auftreten der Anämie im Verlauf der Krankheit, auf dessen Bedeutung für die Auffassung des Krankheitsgeschehens schon in der Einleitung hingewiesen wurde. Zum anderen interessiert hier die Therapie: das Versagen der Bestrahlung bezüglich der Granulozyten, das Versagen der Pentosenukleotide, die günstige Wirkung der Lebertherapie auf das weiße Blutbild und ihr Versagen gegenüber dem roten, und das gerade umgekehrte Verhalten dieser beiden Systeme gegenüber dem Hepatrat. Auch möchte ich es nicht für ganz ohne Bedeutung halten namentlich für die Frage, ob die Lymphozyten die Abwehrtätigkeit der Granulozyten bis zu einem gewissen Grade übernehmen können und so eine Lymphozytose als Ersatz-Reaktion für einen Ausfall von Granulozyten gedeutet werden darf, daß die Bronchopneumonie in einem Augenblick auftritt, als das Lymphozytensystem zum Versagen neigt bei gleichzeitig sehr tief stehenden Granulozytenwerten, d. h. zu einem Zeitpunkt, wo das Darniederliegen der Abwehrkräfte des Organismus einen besonders hohen Grad erreicht.

Es würde der Erfahrung bei vielen beobachteten Pneumonien im Verlauf von Agranulocytosen widersprechen, wenn man in vorliegendem Fall den Anstieg der Granulozyten auf den Reiz des pneumonischen Infekts, etwa analog dem künstlich gesetzten Entzün-

dungsreiz des Terpentinabszesses von Bock und Wiede zurückführen wollte, in der Annahme, daß er imstande gewesen sei, die Blockade der Ausschwemmung der Zellen aus dem Knochenmark zu durchbrechen.

Auch hier liegt wiederum eine Variante der Agranulocytose, diesmal ohne bekannte Aetiologie, also nicht als symptomatisch aufzufassen, vor. Variiert durch eine thrombopenische Purpura und eine Mitbeteiligung des lymphatischen Systems. Der Fall zeigt, durch die im Verlauf der Krankheit zur Beobachtung kommende Entwicklung einer Anämie, durch die er in ein der hämorrhagischen Aleukie Franks sehr nahestehendes Krankheitsbild übergeht, daß tatsächlich die verschiedenen Krankheitsbilder der Gruppe Agranulocytose—Panmyelophthise keine wesensverschiedenen Krankheiten darstellen, sondern fließend ineinander übergehen können. Es dürfen also die Unterschiede abhängig von Stärke und Dauer der Einwirkung der (hier unbekannten) Noxe nur als graduelle betrachtet werden. In vorliegendem Falle zeigt sich die Dauer der Giftwirkung ganz offenbar als das ausschlaggebende Moment. Dabei will ich durchaus nicht in Abrede stellen, daß auch die Reaktionslage des Organismus für den Grad als wesentlich maßgebend zu betrachten ist.

Den Abschluß meiner Arbeit soll ein eigenartiger Fall von Agranulocytose bzw. Panmyelophthise, die bei einem 52 jährigen Pat. nach einer antiluischen Behandlung auftrat, bilden.

Die Anamnese vom 3. 9. 32 lautet:

Familie o. B.

1914: Sturz vom Pferd, seitdem Herzbeschwerden.

1924: Sturz vom Rad, Verletzung des linken Schultergelenks (Einriß des Pfannenrands) operativ behandelt; seitdem das Gelenk nicht mehr frei beweglich.

Vor einem Jahr 14 Tage lang täglich heftiges Nasenbluten. Ebenso im April 1932. Januar 1932 luische Infektion.

Februar 1932 Hautausschlag am Glied und an den Füßen. WaR. positiv.

März-Mai 1932 Spritzkur (20 Spritzen). WaR. negativ vom Mai bis Juli.

Vor vier Wochen Appetitlosigkeit und stärkere Beschwerden bei Anstrengungen, Herzklopfen, zunehmende Blässe. Vor 14 Tagen dazu Gelbsucht (angeblich von zu kaltem Bier) im Anschluß an eine sehr heftige Erkältung. Heftige Schmerzen in der linken Seite, etwas schwächere auch in der rechten. Die alten Herzbeschwerden verstärkt. Alkohol mäßig, 2—3 Glas Bier täglich.

Aufnahmebefund:

Hautfarbe blaß, leicht ikterisch, Schleimhäute auffallend blaß.

Herz: Spitzenstoß nicht palpabel. Grenze rechts: r. Sternalrand; links: etwas außerhalb der M. C. L. Aortenkonfiguration. Aktion regelmäßig. 1. Ton an der Spitze etwas unrein. Breites Gefäßband.

RR 95:65. Puls 90, gut gefüllt.

Leber: Drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, etwas druckempfindlich.

Milz: Handbreit den Rippenbogen überragend, derb.

Extremitäten: braune Flecken an den Unterschenkeln.

Harnuntersuchung: Ubg. stark vermehrt, Ub. negativ.

ZNS: o. B.

Blutbild: 41% Hämoglobin, 1,8 Mill. R. 5000 Leukozyten; keine Eosinophilen; 6% Maltzellen, keine Myelozyten, 5% Jugendl., 26% Stabkernige, 24% Segmentkernige, 17% Lymphozyten, 9% Monozyten. Ergänzungen aus den nächsten Tagen:

Durchleuchtung: Erweiterung des auf- und absteigenden Astes der Aorta; aortenkonfiguriertes Herz.

Lunge beiderseits nicht ganz hell.

WaR., M., K. negativ. Senkung 140:160. Chronische Iritis am r. Auge, Aetiologie unklar. (Luisch ist möglich.)

Auffälligerweise trat die erste Erscheinung in Gestalt von unbestimmten Allgemeinbeschwerden, zu denen sich eine leichte Gelbsucht einstellt, erst drei Monate nach Beendigung der Spritzkur auf. Oelfterreich beobachtete in einem Fall ein ebenso spätes Auftreten einer Agranulocytose, nach antiluischer Behandlung. Ob eine Erkältung, auf die Pat. die Gelbsucht zurückführen will, ein auslösendes Moment darstellt, will mir fraglich erscheinen, da Patienten sehr oft eine Erkältung anschuldigen, wenn ihnen sonst keine Ursache ihrer Erkrankung bekannt ist. Andererseits ist mir aus der Literatur über Agranulocytose eine derartige Rolle der Erkältung nicht bekannt.

Bemerkenswert in der Anamnese ist die Angabe, daß heftiges Nasenbluten schon ein Jahr vor der Erkrankung, d. h. also schon vor der luischen Infektion erstmalig aufgetreten sei, das sich etwa ein halbes Jahr später wiederholte. Man wird wohl kaum fehlgehen, wenn man daraus auf eine gewisse dispositionelle Schwäche schließt, die also vor der antiluischen Behandlung, sogar vor der luischen Infektion schon bestanden hat. Daß diese Schwäche etwa erblich begründet sei, dafür haben wir keinen Anhaltspunkt. Auch den beiden Unfällen möchte ich kaum eine Bedeutung als dispositionsschaffendes Moment zuschreiben. Die Erkrankung führt innerhalb von einem halben Jahr zum Tode. Im Vordergrund steht eine erhebliche Anämie hypochromen Charakters, die auf keine Therapie deutlich anspricht. Sie wird auch offensichtlich zur Todesursache. Sie zeigt wenigstens in den ersten Monaten in einer Polychromasie und basophilen Punktierung eine gewisse regenerative Reaktion.

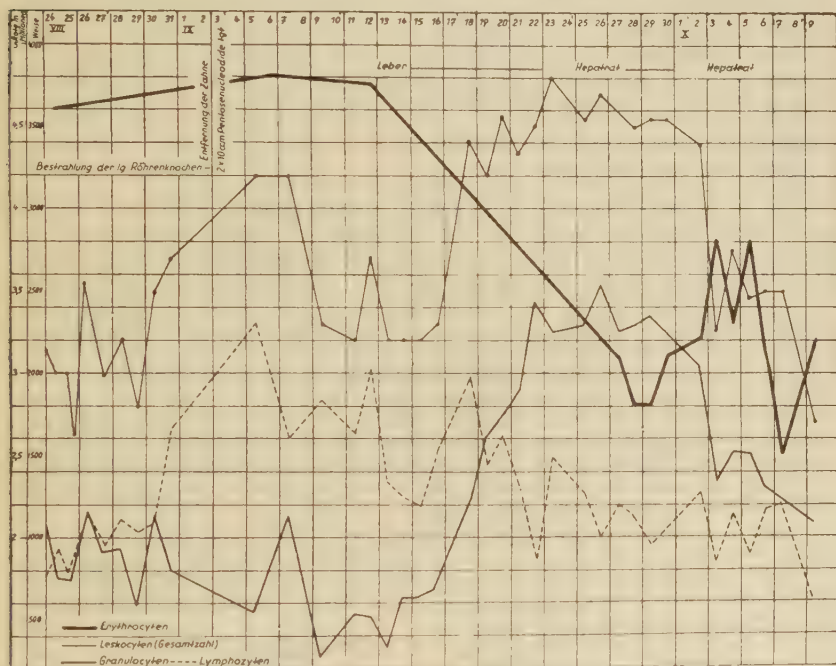
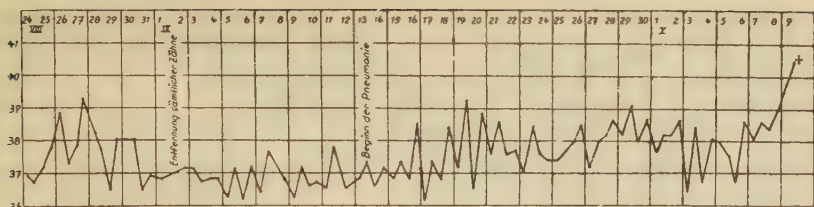
Das weiße Blutbild zeigt zunächst nur eine auffallende starke Linksverschiebung, dann tritt allmählich aber eine sehr erhebliche Verminderung der Gesamtzahlen auf, wobei das Differenzierungsbild ein eigenartiges Verhalten zeigt. Bei starker Linksverschiebung — es werden mitunter auch Myelozyten gefunden — besteht eine relative Granulocytose. Die Eosinophilen verschwinden nicht im Blutbild, sondern zeigen sich bisweilen erheblich vermehrt. Auch

die basophilen Elemente sind relativ vermehrt. Lymphozyten und Monozyten zeigen nahezu normale relative Werte, sind aber natürlich bei der niederen Gesamtzahl entsprechend vermindert in ihrer absoluten Zahl. — Das weiße Blutbild scheint sich kurz vor dem Tode noch einmal vollständig zu erholen, erreicht sogar hochnormale Zahlen, doch ist bald darauf wieder eine erhebliche Leukopenie festzustellen.

Die Therapie wandte sich einmal gegen die Anämie mit Rohleber, Hepatrat, Leber in Verbindung mit Salzsäure-Pepsin, Bluttransfusionen. Dann gegen die Lues, der man wohl die Störung des Blutbildes zuschrieb, mit Endojodin-Campolon, Bismogenol, später auch Neosalvarsan, brach dann diese antiluische Therapie ab, um mit Bestrahlung der langen Röhrenknochen nach U. Friedemann das Blutbild zu beeinflussen, leider ohne jeden sichtlichen Erfolg. Von einer Milzextirpation wurde wegen des schlechten Allgemeinzustands des Pat. in der chirurgischen Klinik Abstand genommen.

Es liegen bei meinen drei Fällen einige Besonderheiten vor, die, wie ich glaube, eine Veröffentlichung wohl rechtfertigen. Ich möchte sie hier am Schluß der Arbeit noch einmal ganz kurz zusammenfassen: Aus dem ersten Fall geht mit einer Klarheit, wie es bisher noch nicht beobachtet werden konnte, hervor, daß auch ein tuberkulöser Infekt zu einer symptomatischen Agranulozytose führen kann. Mir sind aus der Literatur drei Fälle einer Agranulozytose bei bestehender Tuberkulose bekannt. In dem Fall, den Hartwich in seiner Arbeit in den Erg. Inn. Med. u. Kinderhkd. als 8. Fall beschreibt, wird die Frage einer ätiologischen Bedeutung der Tuberkulose gar nicht aufgeworfen, vielmehr werden endokrine Störungen angeschuldigt. Jacob und Douady lehnen bei ihrem Fall eine ätiologische Bedeutung der Tuberkulose ab, da die Agranulozytose zu einem Zeitpunkt auftritt, wo die tuberkulöse Erkrankung eine deutliche Besserung erkennen läßt. Der in der Arbeit von Jacob und Douady erwähnte Fall von Pouzin und Malègne wird nicht auf die Tuberkulose, sondern auf eine antiluische Behandlung mit Arsen-Benzolkörpern zurückgeführt. Bemerkenswert in diesem meinem ersten Fall ist noch das Fehlen einer hämorrhagischen Diathese bei einem ganz hochgradig veränderten Blutbild. Mein zweiter Fall ist insofern von besonderem Interesse, als er mit dem Auftreten einer Anämie erst im Verlauf der Krankheit deutlich zeigt, daß die Krankheitsbilder der Gruppe der Granulopenien keine streng abgrenzbare Krankheitsindividuen darstellen, sondern ineinander übergehen können. Es zeigt sich weiterhin hier, daß die Dauer der Einwirkung der Lebertherapie auf das weiße Blutbild als Bestätigung ähnlicher Betrachtungen anderer Autoren gewisses Interesse finden, wenn sie auch — nur vorübergehend angewandt — den letalen Ausgang nicht abwenden konnte, da ihre Fortführung mit Hepatrat bezüglich des weißen Blutbildes völlig versagte. Der 3. Fall scheint mir mit dem eigenartigen Verhalten des weißen Blutbildes bei einer symptomatischen Agranulozytose nach antiluischer Behandlung einer Veröffentlichung wert zu sein.

Temperaturkurven.



Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen Hilfsmittel und Literatur als die angegebene benutzt habe.

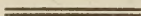
Walter Brenner.

Literaturverzeichnis.

- Aubertin u. Levy, Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang 1928, 6.
 Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1928, Jg. 44, 9, 456. Ann. Méd. 27, 151 (1930).
 Baltzer, V. A. 262, 681 (1926).
 Bantz, Münch. med. Wschr. 1925, 29.
 Barta-Erös, V. A. 272, Münch. Med. Wschr. 1932, 243.
 Batten u. Lindsey, Lancet 1929, 440.
 Benaft u. Pfeuffer, Münch. med. Wschr. 1929, 1293.
 Benhamon, Nouchy, Sudaka Plauty, Bull. Soc. méd Hôp. Paris 45, 1072 (1929).
 Bickel, Wien. Klin. Wschr. 1929, 1186.
 Bieling, Med. Welt 1934, 5.
 Bingel, Med. Klin. 1933, 32.
 Bingold, Münch. med. Wschr. 1932, 452.
 Bix, Wien. klin. Wschr. 1928, 1115.
 Blumental, Dtsch. med. Wschr. 1928, 1089.
 Blumer, Amer. J. med. Sci. 179, 11 (1930).
 Bock u. Wiede, Fol. haem. 42 (1930).
 Borchardt, Med. Klin. 1930, 341.
 Borchers, Z. Laryng usw. 15, 386 (1927).
 Broches, Zbl. inn. Med. 1931, Nr. 1.
 Brogsitter u. v. Kreß, V. A. 276, 3 (1929).
 Brugsch u. Lautsch, Münch. med. Wschr. 1933, 1014.
 Bvoni, Med. Klin. 47 (1933).
 Call, Gray and Hedges, Amer. J. Roentgenol. 20.550 (1928).
 Chiari u. Redlich, Wien. klin. Wschr. 39, 52.
 Chevalier, Le Sang, 1929, Nr. 3.
 Clerc, Dechamps u. Stieffel, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 43, 295 (1927).
 Curschmann, Münch. Med. Wschr. 1932, 1260.
 Dimmel, Fol. haem. 49; Klin. Wschr. 1931, 382; V. A. 49, 411 (1933).
 Dimmel u. Preisz, Wien. Klin. Wschr. 1934, 15.
 Dinold u. Lainz, Wien. Klin. Wschr. 1933, 39.
 Dodd and Wilkinson, J. amer. med. Assoc. 90, 663 (1928).
 Domarus, Klin. Wschr. 1929, 17. Einführung in d. Haematologie, Monographie. Leipzig, Gg. Thieme.
 Donath, Z. klin. Med. 1920, 489 (1932).
 Doxiades, Klin. Wschr. 1932, 419.
 Dudel, Med. Klin. 1933, 21.
 Ehrmann u. Preuß, Klin. Wschr. 1925, 6.
 Elkeles, Med. Klin. 1924, 1614; 1929, 142.
 Feer, Schweiz. med. Wschr. 1926, 551.
 Flaudin, Bull. Soc. méd Hôp. Paris 50, 1459 (1926).
 Frank, Berl. Klin. Wschr. 1915, 37.
 Franke, Fol. haemat. 40, 419 (1930).
 Frencker, Acta otolaryng. (Stockh.) 13 215 (1929).
 Friedemann, Med. Klin. 1923, 41; Z. Hals usw. Heilk. 13, 473 (1926); Dtsch. med. Wschr. 1927, 52; Z. klin. Med. 108, 54 (1928); Münch. med. Wschr. 1928, 105; Ftschr. Therap. 1931, 7203; Münch. med. Wschr. 1933, 399.
 Friedemann u. Elkeles, Dtsch. med. Wschr. 1930, 23.
 Georgopoulos, Dtsch. A. klin. Med. 170, 621 (1931).
 Gerlach, Münch. med. Wschr. 1932, 1101.
 Gordon, Ann. int. Med. 3 1008 (1930).
 Gorke, Münch. med. Wschr. 1920, 1226.
 Gundrum, Arch. int. Med. 41, 343 (1928).
 Güthlein, Fol. haem. 39, 186 (1929).
 Hallermann, Fol. haem. 42, 1 (1930).
 Harkins, Arch. int. Med. März 1931.
 Hartwich, Dtsch. A. klin. Med. 163, 5/6 (1929); Erg. inn. Med. u. Kinderhkd. 41, 202 (1931); Klin. Wschr. 1932/3.

- Hellich, Med. Kl. 1932, 55.
Hill, California Med. 25, 609 (1926).
Hoche, Wien. klin. Wschr. 1928, 544.
Horvath, Fol. haem. 36, 352 (1928).
Hueber, Frankf. Z. Path. 40, 2 (1930).
Hueper, Arch. int. Med. 3, 904 (1930).
Hutchenson, Ann. int. Med. 3, 904 (1930).
Jacob u. Douady, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 46, 798 (1930).
Jackson, Parker, Thaylor, Amer. J. Med. Sci. 184, 297 (1932).
Jacobowitz, Zbl. Hals usw. Heilkd. 15, 1 (1930).
Janz, Med. Klin. 1929.
Jedlicka, Sang, 2, 10 (1928).
Kastlin, Amer. J. med. Sci. 173, 799 (1927).
Kathan, Münch. med. Wschr. 1931, 1043.
Kindler, Mschr. Ohrenheilkd. 60, 637 (1926).
Kirch, Münch. med. Wschr. 1933, 1572.
Kleeberg, Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1927, 326.
Koch, Zbl. Path. 48; Erg. H. 82, 96 (1930).
Koehler, Dtsch. med. Wschr. 1928.
Kommerell, Med. Klin. 1929, 32; 1929, 47.
Korach, Med. Klin. 1929, 30.
Kosinger, Dtsch. med. Wschr. 1932, 4.
Landé, Klin. Wschr. 1930, 2015.
Landsberg, Klin. Wschr. 1929, 425.
Lasch, Med. Klin. 1929, 425.
Lauter, Md. Klin. 1924, 58.
Leon, Dtsch. A. klin. Med. 143, 118 (1924).
Letterer, Fol. haem. 39, 437 (1929).
Leuchtenberger, Klin. Wschr. 1928, 1495; Fol. haem. 39, 63 (1929); Münch. med. Wschr. 1929, 50; Th. Gegenw. 1930, 4.
Mager, Fol. haem. 44, 475 (1931).
Marschik, Med. Klin. 1932, 9.
Merkelbach, Wiener klin. Wschr. 1933, 26.
Miloslavich und Murphy, Amer. J. Clin. path. 1, Nr. 1 (1931).
Morse u. Wieder, J. amer. med. Assoc. 85, 512 (1925).
Müller, V. A. 246.
Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik Berlin 1931.
Neidhardt, Münch. med. Wschr. 1931, 17.
Nipperdey, Dtsch. med. Wschr. 1930, 47.
Nothmann, Klin. Wschr. 1928.
Oestreich, Fol. haem. 1933, 44.
Offenheimer, Med. Klinik. 1928, 32.
Otto, Zbl. Gynäk. 1930, 484.
Peritz, Zbl. Chir. 1927, 34.
Perrin, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 45, 85 (1929).
Petri, Dtsch. med. Klin. 1924, 30.
Pfaff, Wien. klin. Wschr. 1925, 49.
Philipschenko, Z. klin. Med. 110, 457 (1929).
Reichenbach, Fol. haem. 45, 376 (1931).
Reye, Klin. Wschr. 1926, 1059; Derm. Wschr. 1929, 48; Med. Klin. 1929, 257.
Reznikoff, J. Clin. Invest. 9, 381 (1930).
Roche and Mozer, Presse med. 34, 1171 (1926).
Rose and Houser, Arch. inn. Med. 43, 533 (1925).
Rösler, Fol. haem. 44 (1931).
Rotter, V. A. 258, 17 (1925).
Rudledge, Bull. Hopkins Hosp. 46, 369 (1930).
Rupilius, Arch. Kinderheilk. 90, 241 (1930).
Schaefer, Dtsch. A. klin. Med. 151: 191 (1926).
Schilling, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Springer, Berlin, 1926. Med. Klin. 1932, 33.

- Schottmüller, Klin. Wschr. 1926, 42.
 Schultz, Werner, Dtsch. klin. Wschr. 1922, 1495. Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln. Springer 1925. Münch. med. Wschr. 1928, 39; Klin. Wschr. 1930, 14; Z. Laryng. usw. 21, 367 (1931); Th. Gegenw. 72, 480 (1931); Ftschr. Therap. 1931, 12; Neue dtsch. Klin. 1933, Erg. Bd. I; Ther. Gegenw. 1934, 3.
 Schultz u. Jacobowitz, Med. Klin. 1923, 44, 1642.
 Spengler, Wien. klin. Wschr. 1930, 2.
 Steinert, Zbl. Hautkrh. 34, 1/2.
 Stern u. Hartmann, Klin. Wschr. 26 (1928).
 Stocke, Fol. haem. 40, 40 (1930).
 Stockinger, Z. exper. Med. 65, 27 (1929).
 Straßer, Wien. klin. Wschr. 1932, 18.
 Thoma, Med. Klin. 1928, 52.
 Tschistowitsch, Dtsch. A. klin. Med. 162, 3/4.
 Tschötschel, Münch. med. Wschr. 1934, 9.
 Türk, Wien. klin. Wschr. 1907, 6.
 Vonkennel, Med. Klin. 1934, 4.
 Voit, Münch. med. Wschr. 1932, 1299.
 Wallbach, Fol. haem. 43 (1931).
 Weiß, J., Wien. A. inn. Med. 14, 303.
 Weiß, V., Z. klin. Med. 106, 617 (1927).
 Winternitz, Münch. med. Wschr. 1931, 41.
 Wolf u. Aurin, Med. Welt 1934, 11.
 Wyatt, New England J. med. 199, 525 (1928).
 Zadek, Med. Klin. 1925, 19.
 Zikowsky, Wien. klin. Wschr. 1927, 1376, 1420; 1928. 1044; 1932. 1592.



Lebenslauf.

Am 20. Januar 1907 bin ich als zweiter Sohn des Frauenarztes Dr. med. Martin Brenner in Heidelberg geboren. Nach Vollendung des 6. Lebensjahres besuchte ich in Heidelberg die Volksschule und wurde im Alter von 9 Jahren im Gmnasium daselbst aufgenommen, wo ich bis zur Versetzung nach der Unterprima blieb. Die beiden letzten Schuljahre verbrachte ich als interner Schüler der Deutschen Auslandsvollanstalt Friderizianum in Davos, wo ich im Mai 1928 das Zeugnis der Reife erwarb.

Im Sommer-Semester 1928 wurde ich als Student der Medizin erstmalig immatrikuliert an der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg, wo ich nach dem 6. Semester im Frühjahr 1931 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Die beiden folgenden Semester studierte ich in München weiter an der Ludwig-Maximilians-Universität, das 3. klinische Semester wieder in meiner Vaterstadt Heidelberg. Die weiteren Semester führte ich mein Studium an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin durch, wo ich im Wintersemester 1934/35 mich der Staatsprüfung unterzog.

Nach bestandener Staatsprüfung Anfang II. 1935 arbeitete ich als Medizinalpraktikant dreieinhalb Monate am Staatskrankenhaus der Landespolizei Berlin auf der chirurgischen Abteilung, 4 Monate an der Universitäts-Frauenklinik Berlin, schließlich viereinhalb Monate an der Medizinischen- und Nervenklinik der Universität Würzburg.

